Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. H. C. Friederich

DIE BEDEUTUNG TESTANALYTISCHER UNTERSUCHUNGEN AM HAUTORGAN BEI ARZNEIMITTELALLERGIEN, UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER PENICILLINALLERGIE

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

RUDOLF HESSBERGER
aus Gudensberg

Marburg 1979

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. H. C. Friederich

DIE BEDEUTUNG TESTANALYTISCHER UNTERSUCHUNGEN AM HAUTORGAN BEI ARZNEIMITTELALLERGIEN, UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER PENICILLINALLERGIE

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

RUDOLF HESSBERGER
aus Gudensberg

Marburg 1979

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von dem Fachbereich Humanmedizin
Marburg am: 14. 9. 1979
Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Dekan: Prof. Dr. F. Neurath
Referent: Prof. Dr. H. C. Friederich
Correferent: Prof. Dr. H. Kaffarnik

Meinen Eltern und meiner Frau

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546011_0007

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung	5
II.	Material und Methoden	10
	1. Klinische Methoden	12
	a) Anamnese	12
	b) Karenzprobe	12
	c) Hauttestungen Intracutan, Scratch, Prick, Epicutan, Abriß, Offene Epicutan; Glasglocken-Proben, Druckpflaster-, Läppchenprobe	12
III.	Ergebnisse testanalytischer Untersuchungen am Hautorgan	19
	1. Testreaktionen bei Penicillinallergikern und Verteilung auf einzelne Prüfsubstanzen und Testarten	23
	2. Getestete Penicilline und Derivate	23
	3. Verteilung in mono- und polyvalente Testreaktionen	23
	4. Verteilung der Testergebnisse auf die vier Testverfahren bei den Prüfsubstanzen	24
	a) Penicillin G b) Penicillamin c) Ampicillin d) Penicilloyl-Polylysin	
	5. Neben Penicillinallergien hauttestmäßig festgestellte Arzneimittelallergien	27
IV.	Diskussion	28
V.	Zusammenfassung	31
VI.	Literaturverzeichnis	32

I. Einleitung

Zum besseren Verständnis der Bedeutung und des Wertes cutaner Testmethoden bei der Aufklärung von Arzneimittelallergien soll zunächst auf einige allgemeine grundlegende allergologische Fakten hingewiesen werden.

Der Begriff "Allergie" wurde 1906 von dem Wiener Pädiater Clemens von PIRQUET (1874-1929) geprägt. Ursprünglich verstand PIRQUET unter dem Begriff "Allergie" einen Zustand veränderter Reaktionsbereitschaft des Organismus in zeitlicher, quantitativer und qualitativer Hinsicht. Heute verstehen wir darunter die spezifisch veränderte Reaktionslage eines biologischen Systems, das mit dem Vorhandensein von Antikörpern identifiziert wird.

Der Begriff "Allergie" leitet sich vom griechischen Wort "allos = anders" ab und besagt letzten Endes nichts weiter als "anders reagieren". Mit "anders reagieren" meinte PIRQUET sowohl das Reagieren im Sinne einer Hyper- als auch einer Hypofunktion.

Gewöhnlich bezeichnet "Allergie" eine Hyperreaktivität bzw. spezifische Überempfindlichkeit gegenüber einer antigenen Substanz.

A n t i g e n e sind Stoffe, die in einem Organismus eine Immunantwort auslösen und mit dem Produkt dieser Immunantwort (dem Antikörper) spezifisch reagieren (z.B. Proteine, Polysaccharide).

Wir unterscheiden V o l l a n t i g e n e, die keiner weiteren Komplettierung bedürfen, um die Fähigkeit zu erwerben, die Bildung von Antikörpern zu induzieren und mit diesen spezifisch zu reagieren, und H a l b a n t i g e n e oder H a p t e n e, bei denen die Primärsubstanz kein Eiweißstoff, sondern eine einfache niedermolekulare chemische Substanz ist, die von sich aus nicht in der Lage ist,eine Antikörperbildung auszulösen.Sie wird dann zum Vollantigen komplettiert, wenn sie eine feste chemische Verbindung mit einem körpereigenen Eiweißstoff eingeht (Kopplung an Trägermolekül), und kann nun die Bildung spezifischer Antikörper induzieren. Man vermutet den komplettierenden Eiweißstoff unter den Epidermis-Proteinen (SCHRÖPL).

Wie man aus dem Beispiel des allergischen Ekzems ersehen kann, ist auch eine einfache chemische Substanz als Hapten nach ihrer Vereinigung mit körpereigenem Eiweiß, also der Komplettierung zum Vollantigen, fähig, antigene Vorgänge - also die Induktion von Antikörpern oder Auslösung einer Antigen-Antikörper-Reaktion - im Organismus zu bewirken. Auch durch Polysaccharide kann eine solche spezifische Immunantwort ausgelöst werden.

Die wichtigsten Eigenschaften der Antigene sind ihre Immunogenität, Spezifität, Pathogenität und Tolerogenität.

Die I m m u n o g e n i t ä t bedeutet die Fähigkeit zur Antikörpersynthese.

Die S p e z i f i t ä t beinhaltet die Fähigkeit des Antigens, die Antikörpersynthese spezifisch zu prägen und mit dem gebildeten Antikörper spezifisch zu reagieren. Hierbei ist zwischen Determinanten des Antigens und Antideterminanten des (Immunglobulin)-Antikörpers zu unterscheiden, die sich sterisch komplementär verhalten und wie "Schlüssel zu Schlüsselloch" passen.

Die P a t h o g e n i t ä t ist in erster Linie das Vorrecht der allergischen und autoallergischen Antigene (bei Autoimmunerkrankungen), weil diese vor allem pathologische Immunphänomene auslösen.

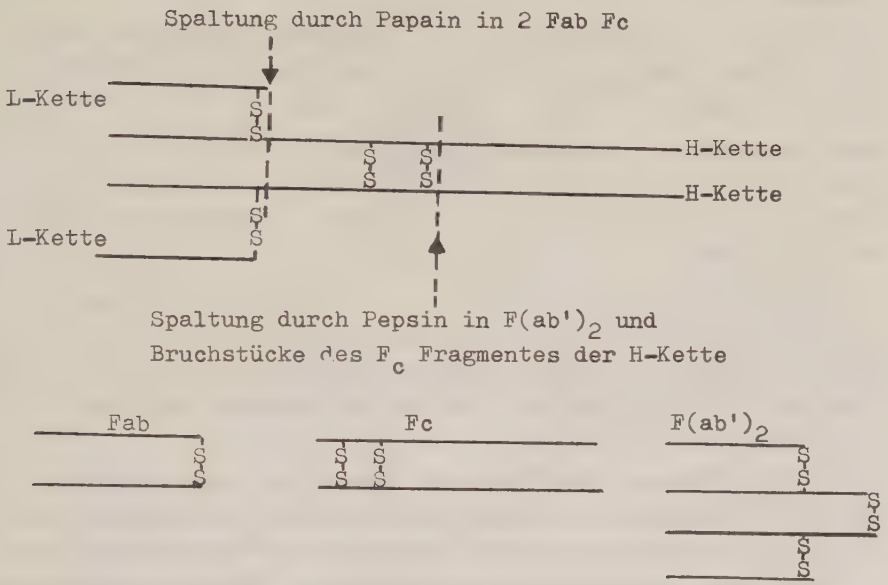
Die T o l e r o g e n i t ä t eines Antigens bedeutet schließlich seine Fähigkeit, die gegen seine Spezifität gerichtete Antikörperbildung zeitlich aufzuheben.

Antikörper können sowohl h u m o r a l e als auch z e l l - v e r m i t t e l t e (sensibilisierte, antigenspezifische Zellen) sein.

Die h u m o r a l e n A n t i k ö r p e r sind Immunglobuline, Serumeiweißkörper und werden nach verschiedenen physikalisch-chemischen Eigenschaften in unterschiedliche Immunglobulinklassen (IgE, IgG, IgM, IgD) gegliedert.

Am Beispiel eines IgG-Moleküls kann der Aufbau der Immunglobuline verdeutlicht werden. Jedes Molekül besteht aus 2 kurzen und 2 langen Polypeptidketten (H- und L-Ketten), die durch Disulfidbrücken miteinander verbunden sind.

Leichte und schwere Ketten der Immunglobuline



EDELMANN und GALLY (1964) verdanken wir ein räumliches Modell eines Gamma-G-Globulin-Moleküls, was durch Strahlenbiegungsmessungen ermittelt wurde.

Die wichtigsten Eigenschaften der Antikörper sind ihre Spezifität, Avidität und Wertigkeit.

Die S p e z i f i t ä t ist in der Aminosäuresequenz der Polypeptidketten verankert (Antideterminante).

Die A v i d i t ä t eines Antikörpers kommt in seiner Bindungskapazität mit dem Antigen zum Ausdruck.

Die W e r t i g k e i t oder Valenz eines Antikörpers schließlich gibt die Zahl der Antideterminanten pro Antikörpereinheit an. Dadurch kann eine Antigen-Antikörper-Reaktion z.B. als Präzipitat sichtbar werden = kompletter Antikörper.

Ein Antikörper mit nur einer Valenz kann nur ein Antigenmolekül

binden, so daß bei der Antigen-Antikörper-Reaktion keine sichtbaren Präzipitate gebildet werden können. Es handelt sich um inkomplette Antikörper.

Die Definition der Immun- bzw. allergischen Reaktionen anhand der Geschwindigkeit des Reaktionsablaufes geht auf ZINSSER (1921) zurück.

Man unterscheidet die cutan-vasculäre, urtikarielle F r ü h - oder S o f o r t r e a k t i o n (immediate-type-reaction) von der epidermalen S p ä t r e a k t i o n (delayed-type-reaction) bzw. vom Ekzem-(Tuberkulin) Typ.

Im ersten Fall kann man innerhalb von Minuten bis wenigen Stunden nach Reexposition des sensibilisierten Organismus mit dem spezifischen Allergen den allergischen Reaktionsablauf klinisch manifest erkennen, während dies bei der verzögerten Reaktion erst nach Stunden bis Tagen zu erwarten ist.

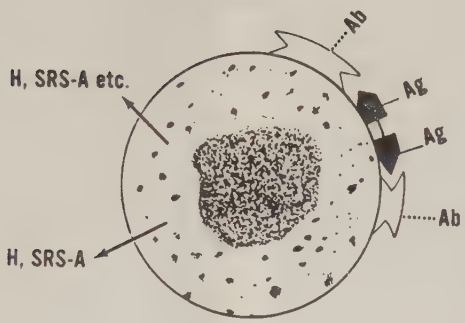
Die S o f o r t r e a k t i o n wird durch frei zirkulierende oder vorwiegend an Mastzellen adsorbierte hautsensibilisierende Antikörper(Reagine) des IgE-Typs, die S p ä t r e a k t i o n durch sensibilisierte Lymphozyten (T-Lymphozyten) ausgelöst.

Die S o f o r t - oder F r ü h r e a k t i o n e n werden nach MACHER unterteilt in:

I. Anaphylaktische Reaktionen
II. Reaktionen vom Arthustyp

Die bei weitem schwerste Form einer allergischen Reaktion, die nach der Injektion eines bestimmten Antigens in den Organismus, der gegen das Antigen überempfindlich ist, eintritt, ist der a n a p h y l a k t i s c h e S c h o c k.

Bei der anaphylaktischen Reaktion werden Mediatorsubstanzen (H-Substanzen) wie Histamin, Serotonin, Bradykinin und SRS-A (slow-reacting-substance-A) freigesetzt. Hierbei kommt es zu einer Degranulierung der Mastzellen.



Schematische Darstellung einer anaphylaktischen Reaktion. Degranulierung einer Mastzelle

Bei der A r t h u s - R e a k t i o n liegt das Bild einer schweren entzündlichen Reaktion aufgrund der Bildung von Antigen-Antikörperkomplementkomplexen, insbesondere nach lokaler Wiedereinführung von Antigen innerhalb der Gefäße vor. Dieser Reaktionstyp entwickelt sich langsamer als die Anaphylaxie und überlagert nicht selten eine lokale anaphylaktische Reaktion. Bei der Auslösung der Arthus-Reaktion sind nicht Immunglobulin E, sondern IgG und IgM beteiligt.

Zu den Erkrankungen des F r ü h t y p s gehören die folgenden verhältnismäßig häufigen Inhalationsallergien:

Rhinitis allergica
Allergopathia pollinosa
Asthma bronchiale

Die Reaktionen vom v e r z ö g e r t e n (T u b e r k u l i n t y p) Typ werden frühestens nach 10 bis 12 Stunden klinisch erkennbar und erreichen ihren Höhepunkt nach 2-4 Tagen. Hier liegen keine freien Antikörper, sondern Immunocyten vor, die daher nicht mit dem Serum, sondern gegebenenfalls nur mit Lymphozyten als Träger des Antikörperprinzips übertragen werden können (LANDSTEINER und CHASE 1948).

Klinisch findet sich die verzögerte allergische Reaktion insbesondere beim Kontaktekzem; außerdem spielt sie eine Rolle bei einer Reihe von Infektionskrankheiten wie z.B. Tuberkulose und Lepra, aber auch bei akuten Infektionen mit Streptokokken und Staphylokokken.

II. Material und Methoden

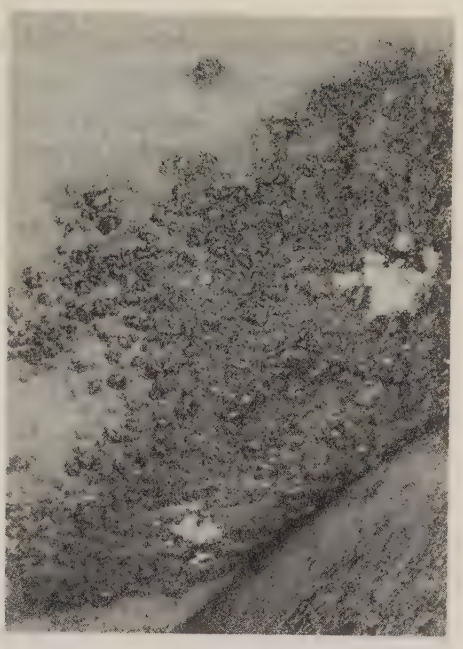
Durch die ständig steigende Zahl der jährlich neu auf den Markt gebrachten Arzneimittel sind auch leider unerwünschte Nebenwirkungen häufiger geworden, die sich auf allergische Auslösemechanismen zurückführen lassen (GRONEMEYER, HEINTZ, HOIGNÉ, LEVENE, MEYLER, STEIGLEDER, STEWART).

Klinisch manifestieren sich die allergischen Arzneimittelreaktionen zu etwa 80 % an der Haut. Besteht der V e r d a c h t einer Arzneimittelallergie, ist damit bereits ein wesentlicher Schritt für die weitere Diagnostik getan. Während das klinische Erscheinungsbild für bestimmte Arzneimittel bzw. Arzneimittelgruppen gelegentlich charakteristisch sein kann und somit ein Ansatz zur Diagnose in Form eines Verdachts gegeben ist, sind demnach weitere Stufen auf dem Weg zur Verifizierung des auslösenden Medikamentes erforderlich.

Hierbei finden im wesentlichen die gleichen Methoden Anwendung, die auch für die Diagnostik allergischer Reaktionen durch andere Antigene gebräuchlich sind.

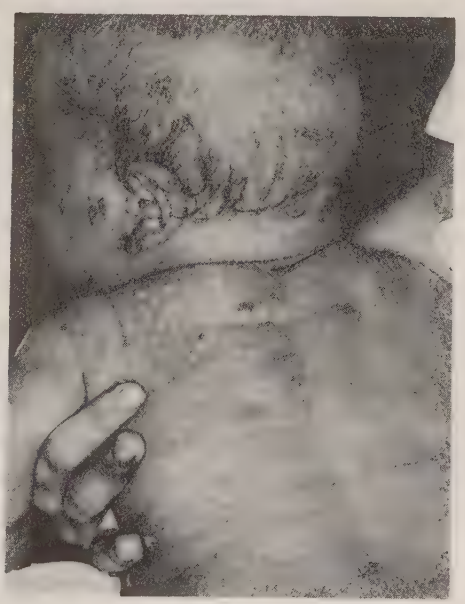
Man unterscheidet
1. Klinische Methoden
2. Laboratoriumsmethoden.

Allergisch-haemorrhagisches Exanthem auf Chinin



Allergisch-bullöses Arzneimittelexanthem

Lyellsyndrom (Syndrom der verbrühten Haut) im Stadium der Abheilung



Allergisch-erythematosquamöses Arzneimittelexanthem

Zu den klinischen Methoden zählen

a) die A n a m n e s e

Eine umfangreiche und sorgfältige Anamneseerhebung ist die Voraussetzung für die Diagnose oder den Ausschluß einer Arzneimittelallergie (COMAISH).

Eine Hilfe dabei ist ein von S u l z b e r g e r ausgearbeitetes, aus 12 Fragen bestehendes A n a m n e s e s c h e m a, das eine effektivere und eventuell erfolgreichere Erforschung der Krankengeschichte ermöglicht (SULZBERGER) und gegebenenfalls von Fall zu Fall aufgrund der lokalen Gegebenheiten erweitert werden kann.

b) die K a r e n z p r o b e

Wenn durch das konsequente Meiden eines auslösungsverdächtigen Arzneimittels die klinische Symptomatik einer Arzneimittelallergie verschwindet und auch im weiteren Verlauf keine Rezidive auftreten, kommt dieser Beobachtung eine besondere Bedeutung zu. Umgekehrt, wenn der Reexposition einer fraglichen Substanz (Expositionstest) mit kleinster subklinischer Dosis (unter entsprechenden Kautelen!) ein Rezidiv folgt, darf der vermutete Zusammenhang ebenfalls als gesichert gelten.(FLEGEL).

Hierbei wird die Sensibilisierung, d.h. die Allergie gegenüber dem Pharmakon, also dem aktuellen Allergen selbst erfaßt (FLEGEL).

Ergibt sich die allergene Substanz nicht unmittelbar aus der Anamnese oder den beiden oben erwähnten Verfahren, so sollten weitere diagnostisch-analytische Hautproben als Suchtests durchgeführt werden.

c) die H a u t t e s t u n g e n

Es werden je nach Art der Allergenexposition cutan-vasculäre und Epicutantests unterschieden.

Bei Haptenen als Testsubstrat sind die Epicutantests in der Regel verläßlicher, während für Untersuchungen mit Vollantigenen die Intradermal- bzw. Intracutanproben besser geeignet erscheinen (RAAB).

Nach einem Vorschlag von HANSEN hat sich als routinemäßiger

Suchtest die sog. "große Allergenprobe" mit Extraktgruppen und diversen Einzelallergenen im cutan-vasculären Test bewährt.

I n t r a c u t a n t e s t s

Beim Intracutantest werden im allgemeinen etwa 0,02 ml eines allergenverdächtigen verdünnten Arzneimittels mit einer Tuberkulinspritze (20er Nadel) in die Cutis der Unterarmbeugeseiten oder bei größeren Allergenserien in die Rückenhaut injiziert.

Die Auswertung geschieht im Vergleich zur individuellen Hautreagibilität, die durch die Maximalvariante mit Histamin-Lösung 1 : 10.000 (bzw. 1 : 1 000) und die Minimal-Variante (Lösungsmittel bzw. 0,9%ige NaCl-Lsg.) markiert wird.

Der optimale Zeitpunkt für das Ablesen der Quaddelreaktion wird mit 9 Minuten und die Erythemreaktion mit etwa 16 Minuten angegeben (GEISSLER).

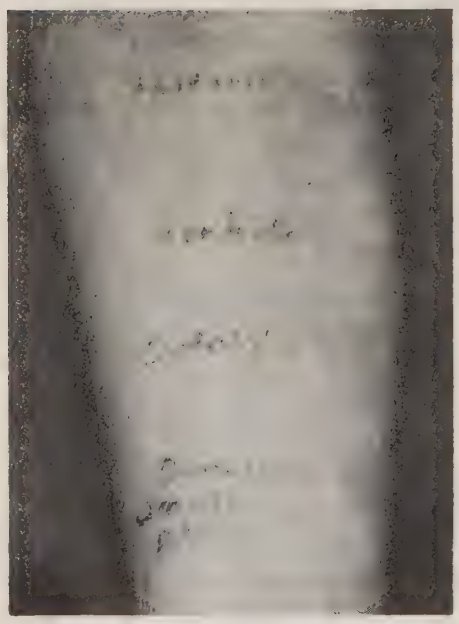
Vom dermalen Bindegewebe aus ist eine rasche Verteilung des Arzneimittelallergens im Gesamtorganismus möglich. Besteht eine hochgradige Überempfindlichkeit, kann durch die intracutane Testung ein anaphylaktischer Schock, im Extremfall auch mit letalem Ausgang, ausgelöst werden. Bei Verdacht auf eine solch hochgradige Sensibilisierung (z.B. bei einer Penicillinallergie) sind deshalb vor der Durchführung einer Intracutantestung entsprechende Vorproben (Reibtests, epicutane Läppchen- und/oder Scratchtests) unbedingt erforderlich.

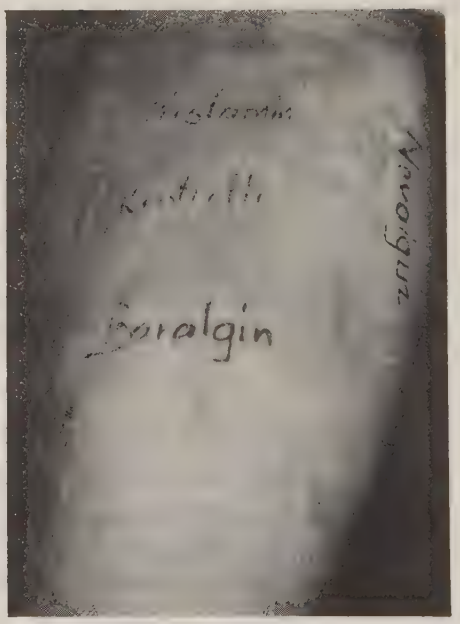
Ist ein Allergen bereits im Verlaufe der Anamnese eindeutig identifizierbar, so kann sich manchmal eine in-vivo-Testung erübrigen.

S c r a t c h t e s t s

Beim Scratchtest wird die Allergenlösung auf eine etwa 10 mm lange Scarifikation der Epidermis aufgebracht. Dieser Test wird häufig als Vorprobe von Intracutántestungen bei hochgradigen Arzneimittelallergien vorangestellt, um das Risiko einer Schockauslösung zu vermindern. Das gleiche gilt für den von GRONEMEYER und DEBELIC inaugurierten R e i b t e s t, durch dessen Anwendung der Nachweis cutan-vasculärer Sensibilisie-

Positive Reaktionen beim Intracutantest





Positive Hautreaktionen beim Scratchtest

rungen (Arzneimittelallergien) in vielen Fällen erbracht werden kann.

E p i c u t a n t e s t s

Der Epicutantest dient zum Nachweis einer Allergie vom Spättyp (Ekzemtyp). Das Allergen (Hapten, Vollantigen) wird mittels eines kleinen quadratischen oder runden Testpflasters, welches in der Mitte mit der Testlösung getränkt wurde, auf die Rückenhaut (BOWYER) aufgebracht und soll dort penetrieren. Besondere Teststellen sind notwendig beim fixen medikamentösen Exanthem und bei peroral ausgelösten allergischen Ekzemen (FISHER, HANSTEIN). Bei diesen beiden Formen sollte die Epicutantestung auch an der Manifestationsstelle der allergischen Reaktion selbst durchgeführt werden ("epifokale Testung").

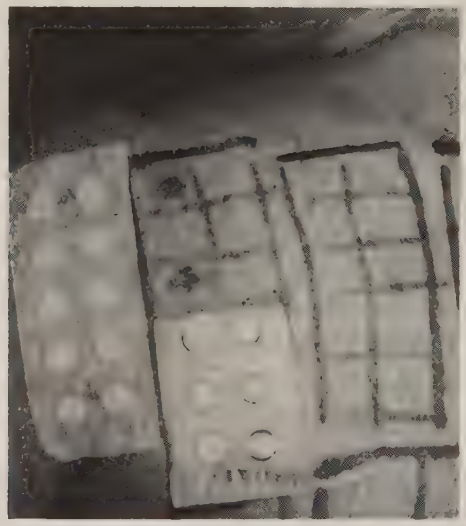
Liegt der Verdacht einer Arzneimittelallergie vor, werden im allgemeinen die erfahrungsgemäß häufig zu Sensibilisierung führenden Pharmaka, sowie die im Spezialfall für die Auslösung der manifesten klinischen Erscheinungsbilder möglicherweise relevanten Substanzen geprüft (BANDMANN, PASCHOUD). Hierüber gehen die Meinungen einzelner Autoren auseinander. Während einige Testungen von Gemischen und Gruppen vorziehen, plädieren andere für die Einzeltestungen (EPSTEIN, ADAMS).

Beim Vergleich der Einzeltestungen mit den Testungen von Gemischen scheinen erstere am verläßlichsten und den anderen überlegen zu sein. Bei positivem Testausfall zeigt sich eine epidermale Reaktion unterschiedlicher Ausprägung, am ehesten einer künstlich provozierten Ekzemreaktion vergleichbar. Der Epicutantest wird nach 24, 48 und 72 Stunden abgelesen. Gelegentlich kann es jedoch auch länger dauern, bis eine positive Reaktion deutlich wird (BOWYER, PIRILÄ).

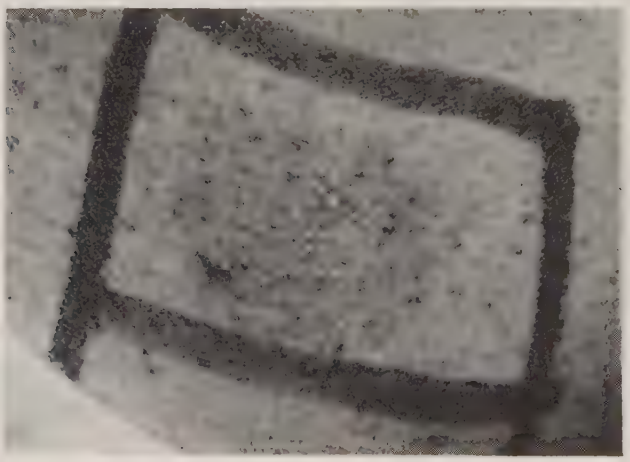
Was die Schweißsekretion anbelangt, die eventuell zu einer Verfälschung bzw. Veränderung der Testergebnisse führen könnte, haben MOLDENHAUER et al. bewiesen, daß sie keinen Einfluß auf die Testergebnisse hat.

Ein wichtiges Kriterium für die Durchführung der Epicutantests ist die relative Risikolosigkeit verglichen mit den Intracutantests (EBERHARTINGER). Die Auslösung eines anaphylaktischen

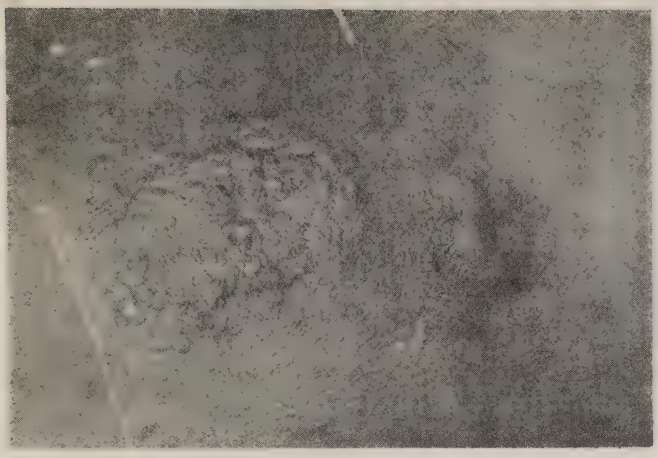
Schocks ist zwar grundsätzlich möglich und wurde wiederholt beobachtet, jedoch nicht wahrscheinlich, da die Allergenpenetration nur allmählich erfolgt.



Die Demonstration einer Epicutantestung mit dem Testpflaster



Positive (papulo-bullöse) Testreaktionen beim Epicutantest



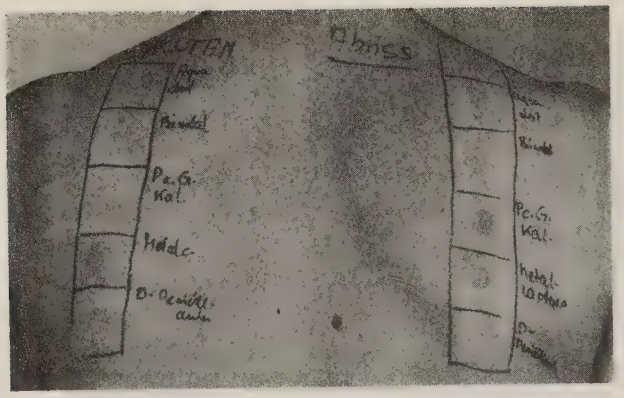
Bläschenbildung als positives Ergebnis einer Epikutantestung

Andererseits wiederum beinhaltet die relativ langsame Allergenpenetration durch die gesunde Haut, deren entscheidende Aufgabe ja in ihrer B a r r i e r e f u n k t i o n liegt, beim Epicutantest einen Nachteil. Es gibt jedoch eine Methode, bei der die physiologische Schutzfunktion der intakten Epidermis durch mechanische Einwirkung mit Hilfe eines Tesafilmstreifens durchbrochen wird. Somit kann aufgrund der schnelleren und intensiveren Allergenpenetration ein in vielen Fällen eindeutigerer diagnostischer Hinweis auf eine eventuell vorliegende Sensibilisierung hauttestmäßig erfaßt werden. Man nennt diesen modifizierten Epicutantest

A b r i ß t e s t

Die Durchführung des Tests läuft folgendermaßen ab: Auf der Rückenhaut wird in einer dem Läppchenstreifen entsprechenden Länge ein 2,5 cm breiter Tesafilmstreifen in Länge und Breite mit Farbstift markiert, um immer dasselbe Hautareal zu präparieren. Der Tesafilmstreifen wird locker angedrückt, von oben nach unten ca. 20-25 mal abgezogen, bis eine feuchtglänzende Schicht sichtbar ist. Auf diesem Areal wird das Testpflaster wie beim herkömmlichen Epicutantest befestigt (REICHENBERGER).

Dieses Klebestreifenabrißverfahren wurde erstmals von WOLFF



Positive Testreaktionen beim Abriß-Test

angewendet und von SZAKALL und PINKUS weiterentwickelt. In die Technik der Allergietestungen wurde es durch SPIER und SIXT eingeführt. So konnten sie dadurch klinisch eindeutige Kontaktekzeme bestätigen, was vorher durch die gebräuchlichen Epicutantestungen nicht gelungen war.

Neben dem oben beschriebenen Abrißtest als Modifikation der Epicutantestung sind außerdem noch die o f f e n e E p i c u t a n t e s t u n g b e i V e r d a c h t auf Vorliegen einer hochgradigen Kontaktallergie (BONNEVIE, 1939; SCHWARTZ, TULPIAN, BIRMINGHAM, 1957), G l a s g l o c k e n - P r o b e n (WALDBOTT, 1953; SPIER, 1959; BURCKHARDT, 1962; FERNSTRÖM, 1964) und die D r u c k p f l a s t e r - L ä p p c h e n p r o b e (FERNSTRÖM, 1954, 1955) zu erwähnen.

In den letzten Jahren sind eine Reihe von i n - v i t r o - T e s t s zur Diagnostik von Arzneimittelallergien erarbeitet worden, die jedoch aus verschiedenen Gründen bisher nur zögernd Einzug in die klinische Routinediagnostik fanden (HALPERN, HOLLAND, SCHRÖPL, SCHWARZ, HOIGNÉ).

Klinisches Bild, Anamnese - sowohl Eliminationsprobe und Expositionsprobe - als auch die Hauttestungen besitzen in der Regel einen höheren Aussagewert als komplizierte Laboratoriumsverfahren . Die Bedeutung einer Testmethode dürfte um so höher liegen, je näher sie den tatsächlichen Verhältnissen kommt und je unmittelbarer sie am Patienten durchgeführt werden kann.

Wie schon erwähnt, sind mit der Zunahme der Anzahl von Arzneimitteln auch deren unerwünschte Nebenwirkungen bzw. Intoleranzreaktionen in einem ständigen Wachstum begriffen. 25 - 60 % dieser Nebenwirkungen sollen nach den Schätzungen verschiedener Autoren auf allergischer bzw. immun-pathologischer Grundlage beruhen.

Zur Diagnostik einer vermutlichen Arzneimittelallergie werden jährlich in den Allergieabteilungen dermatologischer Kliniken und in fachärztlichen Praxen Tausende von Hauttestungen durchgeführt.

III. Ergebnisse testanalytischer Untersuchungen am Hautorgan

In der Allergiepoliklinik der Dermatologischen Klinik der Marburger Philipps-Universität kamen vom Januar 1973 bis Dezember 1975, also in drei Jahren, 434 Personen mit der Fragestellung nach dem Vorliegen einer Medikamentenallergie und wurden diagnostischen Hauttestungen unterworfen. Am Anfang der Untersuchungen stand hierbei jeweils eine sorgfältige Exploration des Probanden zur Vorgeschichte seiner Erkrankung. Danach wurden die Untersuchungen entweder im Epicutan- und/oder Abrißtest oder, falls erforderlich, auch cutan-vasculär als Intracutan- oder Scratchtest, gelegentlich auch als Pricktest vorgenommen. Die Art der Testausführung war abhängig von der Zustandsform des zu prüfenden Medikaments (in Lösung, Tabletten, Dragees etc.) sowie von seiner wahrscheinlichen allergenen Potenz bzw. dem möglichen Sensibilisierungsgrad des Probanden.

Unter den Arzneimittelallergien nimmt die Sensibilisierung gegen P e n i c i l l i n einen der ersten Plätze ein, wenn es sich nicht gar um die am häufigsten medikamentös ausgelöste Allergie handelt.

Im folgenden sollen daher zunächst die diesbezüglichen testanalytisch-diagnostischen Untersuchungen und Ergebnisse besprochen werden.

Bei 238 Patienten bestand der klinische Verdacht auf eine durch Penicillin ausgelöste allergische Reaktion. Hierbei ließ sich eine spezifische Sensibilisierung 117 mal hauttestmäßig nachweisen, bei 121 Probanden gelang dieser Nachweis der Penicillinallergie nicht, während in den übrigen 196 untersuchten Fällen 122 mal ein anderes Pharmakon als auslösende Ursache erkannt werden konnte.

In diesem Zusammenhang ist es wichtig zu wissen, daß negativ ausgefallene Hautteste für die Toleranz des betreffenden Pharmakon beim Probanden nicht absolut verbindlich sind. Hierbei könnte es sich um falsch negative Resultate handeln, weil die Sensibilisierung gegen das Arzneimittel in diesen Fällen wohl gegen ein nach der Aufnahme in den Organismus entstandenes Intermediärprodukt gerichtet ist, das sich hauttestmäßig nicht erfassen läßt. Entsprechende Vorsichtsmaßnahmen bei der Wiederverwendung des Mittels beim Patienten scheinen daher unerläßlich zu sein.

Gesamtzahl der zur Austestung einer möglichen Arzneimittelallergie erschienenen Personen	434
Anzahl der Verdachtsfälle auf Penicillinallergie	238
Anzahl der Verdachtsfälle auf medikamentöse Allergie ohne Penicillinallergie	196
Zahl der hauttestmäßig bestätigten Penicillinallergien	117
Zahl der übrigen bestätigten Arzneimittelallergien	122

Zunächst sollen die positiven Testreaktionen der 117 Penicillinallergiker und die Verteilung auf die einzelnen Prüfsubstanzen und Testarten betrachtet werden.

Insgesamt gab es bei den 117 Penicillinallergikern 265 positive Testreaktionen. Hierbei sei grundsätzlich vermerkt, daß

Epicutan- und Abrißtests parallel durchgeführt wurden (s. auch Bild S. 18), während die cutan vasculären Verfahren in der Regel nur zur Abklärung der noch nicht epicutan bestätigten Fälle zur Anwendung kamen.

Tabelle 1

Anzahl positiver Testreaktionen bei 117 Penicillinallergikern und Verteilung auf einzelne Prüfsubstanzen und Testarten

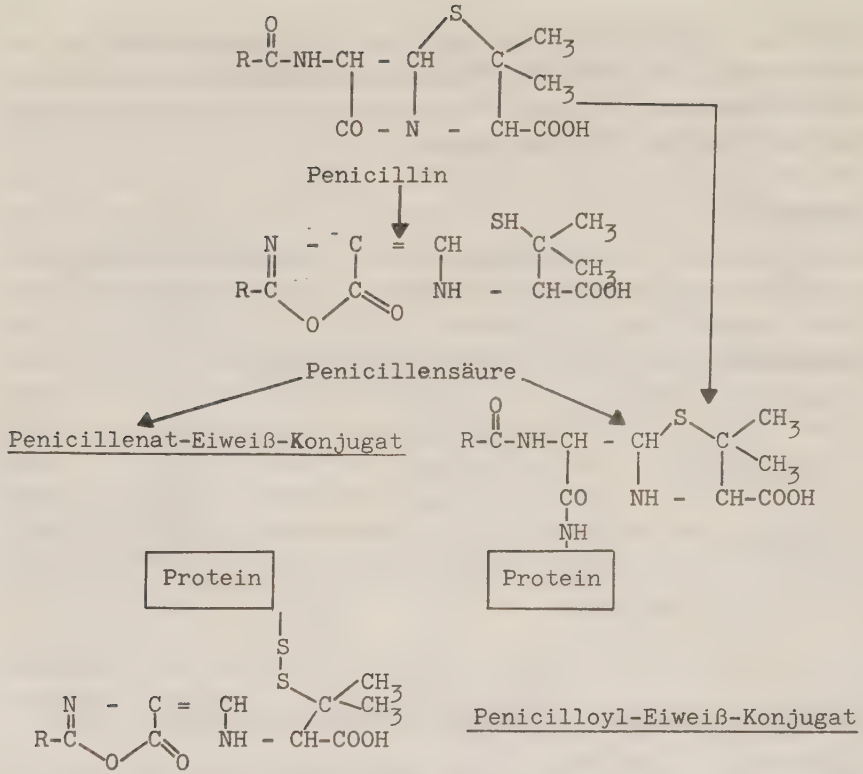
Spätreaktiv Epicutan (E) und Abrißtest (A)

1. Penicillin G Kalium	E: 28				
	A: 34	62			
2. Penicillamin	E: 18				
	A: 25	43	163		Gesamtzahl positiver Reaktionen
3. Ampicillin	E: 24				
	A: 34	58			265
Total: Epicutan:		70		40 %	
Abriß :		93		60 %	

Frühreaktiv Scratch- (SCR) und Intracutantest (IC)

1. Penicillin G Kalium	SCR: 4			
	IC: 33	37		
2. Penicillamin	SCR: 4			
	IC: 23	27		
3. Ampicillin	SCR: 5			
	IC: 8	13	102	
4. Penicilloyl-Polylysin	SCR: 4			
	IC: 21	25		
Total: Scratch:		17	16 %	
Intrac.:		85	84 %	

Die mit der P e n i c i l l i n t e s t r e i h e : Penicillin G, Penicillamin, Ampicillin und Penicilloyl-Polylysin durchgeführten Tests, entsprechend einzelnen Penicillinspezies und den bekanntesten Major- und Minor-Determinanten des Penicillinabbaus, waren positiv in insgesamt 163 Fällen spätreaktiv und in 102 Fällen frühreaktiv.



Bildung von Penicillenat- und Penicilloyl-Eiweiß-Konjugaten des Penicillins

Das anteilmäßige Verhalten von Spät- und Frühreaktivität läßt erkennen, daß sich in den meisten Fällen durch bereits positiven Ausfall des Epicutan- und/oder des Abrißtests, weitere cutan-vasculäre Untersuchungen (Scratch- bzw. Intracutantestungen) erübrigen, obwohl die Testmodalitäten einem völlig anderen Immunmechanismus unterliegen (siehe Tab.1).

Bei der V e r t e i l u n g der 265 positiven Hauttestreaktionen auf die einzelnen getesteten Penicillinspezies und deren Derivate entfallen auf das Penicillin G mit 99 die weitaus meisten positiven Testergebnisse (38 %).

Es folgt Ampicillin und überraschenderweise das Penicillinabbauprodukt Penicillamin (eine Minor-Determinante) mit 27 bzw. 26 %, während das Penicilloyl-Polylysin (eine Major-Determi-

nante) erheblich weniger positive Testreaktionen (25) = 9 % aufweist (siehe Tab.2).

Tabelle 2

Anteil der einzelnen getesteten Penicilline und Derivate (PPL + Penicillamin) an 265 positiven Hauttestreaktionen

Penicillin G Kalium	99	=	38 %
Penicillamin	70	=	26 %
Ampicillin	71	=	27 %
Penicilloyl-Polylysin	25	=	9 %
	265		100 %

Im Hinblick auf die mono- bzw. polyvalenten Reaktionen der innerhalb der Penicillinreihe durchgeführten Testungen, ergibt sich ein Überwiegen der Fälle, bei denen lediglich eine der vier Testsubstanzen positiv reagierte. Eindeutig ist aber die Häufigkeit des monovalenten Ergebnisses beim Penicillim G (siehe Tab.3).

Tabelle 3

Verteilung positiver Testreaktionen bei 117 nachweisbaren Penicillinallergikern

Monovalente Reaktionen			
Penicillin G Kalium	29		
Penicillamin	8		
Ampicillin	14		66
Penicilloyl-Polylysin	15		
Polyvalente Reaktionen			
PcGK + Pen.Am. + PPL + Amp.	0		
PcGK + PPL	1		
PcGK + Pen-am. + PPL	5		
PcGK + Pen-am. + Amp.	13		
PcGK + Pen.am.	9		
PcGK + Amp.	8		
Pen.am. + Amp.	5		51
Pen.am. + PPL	2		

Tabelle 3 (Fortsetzung)

Pen.am. + PPL + Amp.		1
PPL + Amp.		2
PenGK + Amp. + PPL		1
PenGK + Sulf.		1
Amp. + Sulf.		1
PenGK + Phenacetin +	Antipyrin-salicylat	1

Kein einziges Mal waren positive Reaktionen aller vier getesteten Penicilline bzw. Derivate nebeneinander zu verzeichnen. Eine Polyvalenz aller übrigen Kombinationen, besonders aber in der Kombination Penicillin-G, Penicillamin und Ampicillin, wurde dagegen mehrfach beobachtet (siehe Tab.3).

Die Verteilung der positiven Testergebnisse innerhalb der Penicillinreihe auf die vier Testverfahren: Epicutan-, Abriß-, Scratch- und Intracutantestungen ist aus den Tabellen 4-7 zu entnehmen.

Tabelle 4

Verteilung der 99 positiven Testergebnisse auf die vier Testverfahren bei der Prüfsubstanz Penicillin G Kalium

Penicillin G Kalium

E	28	28 %
A	34	34 %
SCR	4	4 %
IC	33	33 %
	99	100 &
E + A	62	63 %
SCR + IC	37	37 %
	99	100 %

Die Ergebnisse der Tabellen 4 und 5 zeigen, daß etwa bei der Hälfte der Fälle schon der Epicutan- bzw. der Abrißtest eine Bestätigung der Sensibilisierung gegenüber Penicillin G oder Penicillamin ergab.

Tabelle 5

Verteilung der 70 positiven Testergebnisse auf die vier Testverfahren bei dem Penicillin-Abbauprodukt Penicillamin

Penicillamin

E	18	26 %
A	25	36 %
SCR	4	6 %
IC	23	32 %
	70	100 %
E + A	43	62 %
SCR + IC	27	38 %
	70	100 %

Der A b r i ß t e s t erzielte die größte Anzahl positiver Testergebnisse bei den einzelnen Penicillinprüfsubstanzen (siehe Tab.4, 5, 6).

Tabelle 6

Verteilung der 71 positiven Testergebnisse auf die vier Testverfahren bei Ampicillin

Ampicillin

E	24	34 %
A	34	49 %
SCR	5	6 %
IC	8	11 %
	71	100 %
E + A	58	83 %
SCR + IC	13	17 %
	71	100 %

Bei Ampicillin (Tab.6) wurden sogar 4/5 der Reaktionen bereits mit Hilfe des Abrißtests erkannt, so daß nur noch 1/5 eine weitere Scratch- bzw. Intracutantestung zur Bestätigung des entsprechenden Verdachts notwendig machte.

Da Penicilloyl als Hapten nur in Verbindung mit einem Protein, also zum Vollantigen komplettiert, reaktiv ist, wurden damit ausschließlich cutan-vasculäre Testungen durchgeführt (siehe Tab.7).

Tabelle 7

Verteilung der 25 positiven Testergebnisse auf die beiden durchgeführten Testverfahren SCR + IC beim Penicillinderivat PPL

Penicilloyl-Polylysin

SCR	4	15 %
IC	21	85 %
	25	100 %

Die vier Testsubstanzen aus der Penicillinreihe führten zu insgesamt 265 positiven Reaktionen, wovon auf die Epicutan- und Abrißtests 163 und auf die Scratch- und Intracutantests 102 entfielen (siehe Tab.8).

Signifikant ist das extrem niedrige Ergebnis bei den durchgeführten Scratch-Testungen mit 17 gegenüber den 85 durch Intracutane Testungen erhaltenen positiven Resultaten (siehe Tab.8).

Tabelle 8

Verteilung aller positiven Testergebnisse bei den Penicillin-Prüfsubstanzen auf die einzelnen Testverfahren

Penicillin

E	70	26 %
A	93	35 %
SCR	17	7 %
IC	85	32 %
	265	100 %
E + A	163	61 %
SCR + IC	102	39 %
	265	100 %

Bei 196 weiteren Patienten, die außer den Penicillinallergikern zur Austestung einer sonstigen möglichen Arzneimittelallergie in die Klinik kamen, konnte eine medikamentös ausgelöste Sensibilisierung 122 mal hauttestmäßig als Ursache der allergischen Manifestation erfaßt werden (siehe Tab.9).

Ein Substrat, das neben dem Penicillin die häufige Ursache einer Arzneimittelallergie bedeutete, war Antipyrinsalizylat; es zeigte 21 mal eine positive Hautreaktivität. Pyrazolon lag an zweiter Stelle mit 10 positiven Ergebnissen. P-Aminophenolderivate (Phenacetin), Barbitursäure (Luminal) folgten mit jeweils 7, vor den salizylsäurehaltigen Präparaten, den Carbamiden (Adalin), Procain (Novocain) und Oxiphenylbutazon (Butazolidin, Tanderil) mit jeweils 4 positiven Resultaten.

Zu diesen und weiteren Ergebnissen siehe Tabelle 9.

Tabelle 9

Zahl der neben Penicillinallergien hauttestmäßig festgestellten Arzneimittelallergien

Antipyrinsalizylat	21
Pyrazolon	10
P-Aminophenolderivate (Phenacetin^{R})	7
Barbitursäure (Luminal^{R})	7
Procain	7
Salicylsäure (Aspirin^{R})	4
Carbamid (Adalin^{R})	4
Hostacain^{R}, Pantocain^{R}, Benzocain^{R}	4
Oxyphenylbutazon (Butazolidin^{R}) Tanderil^{R}	4
Durenat^{R}	3
Aethoxysklerol^{R}	3
Codeinphosphat Codein^{R}	3
Tetracycline	3
Dulcolax^{R}	2
Atropin	2
Vit. B_6/Vit. B_{12}	2
Eumed^{R} (Salacchamid, Propyphenazon, Phenazon)	2
Megaphen^{R}	2

Aldactone^{R}, Phenolphthalein^{R}, Aristasept^{R},
Varigloban^{R}, Cephalosporin^{R}, Complamin^{R}, Insulin,
Atosil^{R}, Rastinon^{R}, Sandoin^{R}, Larylin^{R}, Macocyn^{R},
Framysetinsulfat Neomycin B (Leukasekegel), Agiolax^{R},
Vomex A^{R}, Protactyl^{R}, Oestradiol, Gelonida^{R}, Florisan^{R},
Perubalsam, Bisolvon^{R}, Briserin^{R}, Acetanilid, Jod,
Bactrim^{R}, Rhinospray^{R}, Ichthospasmin^{R}, Juston^{R},
Sulfonamid^{R}, Contac^{R} je 1

122

IV. Diskussion

Mit der ständig steigenden Zahl der Arzneimittel auf dem Markt ist ein entsprechender Anstieg an Nebenwirkungen zu verzeichnen, die häufig allergischer also immunpathologischer Genese sind und sich überwiegend an der Haut manifestieren. Zur Ermittlung der jeweils auslösenden Noxe, d.h. des Pharmakon, werden in der Routinepraxis epidermale und cutan-vasculäre Tests, also in vivo Untersuchungen am Hautorgan des Erkrankten selbst herangezogen. Diese Tests erfordern den geringsten apparativen, zeitlichen und kostenmäßigen Aufwand.

Grundsätzlich unterscheidet man hierbei die s p ä t r e a k t i v e A l l e r g i e mit immunkompetenten Lymphocyten und positivem Epicutantest von der f r ü h r e a k t i v e n A l l e r g i e mit fakultativ serumständigen IgE-Antikörpern und Nachweis im cutan-vasculären Test.

Nach BLUM et al. sollen bei Personen mit Penicillin-Allergie vom Typ der Sofortreaktion (Urticaria, Arzneimittelexanthem, anaphylaktischer Schock) die Epicutantests in der Regel negativ ausfallen.

Dagegen wies FERNSTRÖM bereits 1956 darauf hin, daß Epicutantests bei Urticaria durchaus positive Ergebnisse lieferten, so daß folglich Überempfindlichkeitsreaktionen auch als Misch-

formen vorkommen können (BAER u. FELLNER, 1967), d.h. sowohl spät- als auch frühreaktiv. Diese Feststellung spricht dafür, daß wohl auch fließende Übergänge zwischen den beiden Immunsystemen möglich sind.

Bei Kranken mit Erscheinungen vom Spättyp kann somit darüber hinaus auch mit einer urticariellen Frühreaktion, der eine Reaktion des in die Cutis aufgenommenen Penicillins mit Reaginen zugrunde liegt, gerechnet werden, da nach HELLENBROICH und LÜCKERATH eine epidermale Sensibilisierung nicht allein an die externe Applikation gebunden, sondern auch hämatogen möglich ist.

Aufbauend auf diese Erkenntnisse empfiehlt es sich grundsätzlich, bei vorliegendem Verdacht auf eine Penicillin- bzw. überhaupt eine medikamentös ausgelöste allergische Reaktion mit dem Epicutantest zu beginnen, da dieser für den Probanden das geringste Risiko darstellt. Speziell bei der ständig wachsenden Zahl der Penicillin-Allergien, die dadurch entsteht, daß Penicillin seit Jahrzehnten eines der wichtigsten und am häufigsten verabreichten Medikamente ist, empfiehlt sich ein derartiges Vorgehen, da andernfalls gefährliche oder gar lebensbedrohliche Reaktionen auftreten können.

Bei den in der Allergiepoliklinik der Univ.-Hautklinik Marburg durchgeführten Testungen wurde dementsprechend in der Regel mit dem Epicutantest begonnen. Parallel dazu wurde grundsätzlich das in diesem Zusammenhang von REICHENBERGER beschriebene Tesafilm-Abriß-Testverfahren durchgeführt. Während diese Autorin in ca. 62 % eine Penicillin-Allergie mit Hilfe des Abrißtests bestätigen konnte, gelang es in der Marburger Dermatologischen Klinik ebenfalls mit einem Anteil von ca. 60 % aller positiven Reaktionen.

Im direkten Vergleich Epicutan-/Abrißtest konnte eine um 20 % höhere Effektivität des Abrißtests hinsichtlich der Bestätigung einer Penicillin-Allergie verzeichnet werden.

Wenn auch in ca. 50 % der Fälle eine cutan-vasculäre Testung erforderlich war, ist der geringe Anteil der positiven Scratch-Tests auffallend (7 %). War er aufgrund der schon positiven Epicutan-Ergebnisse nicht mehr erforderlich, konnte

er darüber hinaus nicht wesentlich zur weiteren Abklärung beitragen. Auf die wesentlich geringere Aussagekraft des cutanen Tests, also des Scratchtest, wurde besonders von PEVNY hingewiesen.

Angemerkt sei, daß dieses Ergebnis selbst in dieser Höhe noch in Frage zu stellen ist, als zum einen ohne epicutane Vortestung direkt das cutan vasculäre Verfahren angewandt wurde (Beispiel: PPL), wobei man davon ausging, daß eine positive Spätreaktion in keinem Fall zu erwarten sei, wenn auch HELLENBROICH und LÜCKERATH bei ihren 1969 durchgeführten Untersuchungen in einigen wenigen Ausnahmefällen zu einem anderen Ergebnis kamen.

Zum anderen wurde bei nicht ganz eindeutigen Resultaten im Abrißtest zur Bestätigung zusätzlich der Scratchtest herangezogen, der dann ebenfalls ein positives Ergebnis zeigte.

Wenn auch die Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden soll, daß der Scratchtest in einigen Fällen in Abweichung zum Abrißtest eine positive Reaktion zeigt, erscheint dieses Verfahren nach Abwägung von Aufwand und Erfolg als durchaus entbehrlich.

In Anlehnung an diese Ergebnisse wird in der Marburger Allergie Poliklinik seither auf den Scratchtest verzichtet, so daß bei negativem Ergebnis des Abrißverfahrens direkt zum Intracutantest übergegangen wird. Dieses Vorgehen hat sich bisher gut bewährt.

Somit bleibt zusammenfassend festzustellen, daß in-vivo-Hauttestmethoden bei der allergologischen Diagnostik durchaus sinnvoll und effektiv zur Erkennung der auslösenden Noxe bzw. Allergene eingesetzt werden können. Aufwendige in-vitro-Methoden sind hierbei in der Routinepraxis entbehrlich und sollten vorerst nur als Ergänzungsuntersuchungen oder in Fällen, in denen eine in-vivo-Testung nicht möglich ist, in Erwägung gezogen werden.

V. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit werden die in der allergologischen Praxis gebräuchlichen testanalytischen Untersuchungen am Hautorgan bei Arzneimittel- besonders Penicillinallergien einer differenzierten und detaillierten Betrachtung und Analyse unterzogen. Zugrunde gelegt werden die Ergebnisse von Allergietestungen aus der Allergie Poliklinik der Marburger Dermatologischen Klinik über einen Zeitraum von drei Jahren, in denen 434 Personen mit der Fragestellung nach dem Vorliegen einer Medikamentenallergie getestet wurden.

Von 238 Verdachtsfällen auf eine Penicillinallergie konnten etwa 50 % durch Hauttests bestätigt werden. 122 mal gelang dies bei anderen Arzneimitteln.

Die Untersuchungen bestätigen die Vermutungen, daß tatsächlich fließende Übergänge zwischen beiden Immunsystemen, zum einen zellvermittelt, zum anderen antikörpervermittelt, zu bestehen scheinen.

Aufbauend auf diese Erkenntnisse empfiehlt es sich grundsätzlich mit dem Epicutan und Abrißtest zu beginnen.

Durch den hohen Anteil von 60 % positiven Ergebnissen mit Hilfe des Abrißtests zur Verifizierung von Penicillinallergien wird die Bedeutung dieses Testverfahrens unterstrichen.

Auffallend ist das mit nur 7 % extrem niedrige Ergebnis beim Scratchtest, wodurch dieses Verfahren als durchaus entbehrlich erscheint und in Anlehnung daran in der Marburger Allergie-Poliklinik seither auf den Scratchtest verzichtet und bei negativem Ergebnis des Abrißtests direkt zum Intracutantest übergegangen wird.

Aus dem Dargelegten ergibt sich somit eine Übersicht über den tatsächlich vorhandenen Wert der in-vivo-Hauttests bei Arzneimittelallergie.

VI. Literaturverzeichnis

ADAMS, R.M. u. SAMUELSON, J.S.:

Patch testing: an operational system.
25. Meeting Am. Acad. Derm., Bal Harbour 1966

ALBOHM, H,:

Vergleichende epicutane Testungen Kontaktallergenen und Crotonöl an fünf verschiedenen Körperregionen.
Zeitschrift für Haut 40 (1966), 118

ARNDT, K.A., HERSHEL Jick:

Rates of cutaneous reactions of drugs.
J.Amer.med.Ass., March 1 (1976), Vol.235, No. 9,918-923

BANDMANN, H.J.:

Kontaktekzem und Ekzematogene.
Münch. med. Wschr. 109 (1967), 1572

BANDMANN, H.-J. u. R. BREIT:

Die medikamentöse allergische Kontaktdermatitis.
Internist 15 (1974), 47-51

BANDMANN, H.-J.:

Die Kontaktallergie durch Arzneimittel.
Sonderdr. aus 111.Jahrg., Nr.40, S. 1470-1479 (6.Okt. 1966)

BLUM, G. und A.L. DE WECK:

Penicillin-Allergie: Häufigkeit, immunologischer Mechanismus und diagnostische Möglichkeiten.
Sonderdr. aus Med. Welt 24.Apr. 1965, Nr.17, S.924-928

BOWYER, A.:

Epidermal reactions and prolonged dermal reactions to patch testing with gold salts.
Acta derm. ven. (Stockh.) 47 (1967), 9

BREHM, G.:

Immunologische Probleme bei derm. Erkrankungen.
Der Hautarzt 23, (1972), 99-106

BUDD, M.A., Charles W. PARKER, Carl W. NORDEN:

Evaluation of intradermal skin tests in penicillin hypersensitivity.
J.Amer.med. Ass., Okt.19, 1964, Vol.190, pp. 203-205

COE, J.E., S.B. SALVIN:

The immune response in the presence of delayed hypersensitivity of circulating antibody.
J. Immunol. 93 (1964)

COMAISH, J.S.:

Arzneimittelexantheme: Beste Diagnosehilfe ist die Anamnese.
Med. Trib., Jahrg.10, Nr.4, 24.Jan. 1975

DAVID, J.R., ALA-ASKARI, S. LAURENCE, H.S. THOMAS:

Delayed hypersensitivity in vitro. The specifity of cell migration by antigens.
J. Immunol. 93, (1964), 264

The specifity of hapten protein conjugates in the inhibition of cell migration.
J. Immunol. 93 (1964), 279

EBERHARTINGER, Chr.:

Hautteste in der dermatologischen Praxis.
Wiener med. Wschr. 117 (1967), 783

EDELMANN u. GALLY:

A model for the 7-S-antibody molecule.
Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash) 51 (1964), 846

EPSTEIN, E.:

Simplified patch test screening with mixtures.
Arch. Derm. (Chicago) 95 (1967), 269

FEDERLIN, K.:

Insulinresistenz und Insulinallergie.
Diagnostik 6 (1973), 273-277

FELLNER, M.J., R.L. BAER:
Immunologic studies in a patient sensitive to tetracycline and penicillin.
Arch. f. klin. u. exp. Derm. 224 (1966), 157-167

FELLNER u. BAER:

Allergic cutaneous reactions to penicillin and their mechanisms.
Derm. 135 (1967), 362-268

FELLNER u. BAER:

Cutaneous reactions to drugs.
The Med. Clin. of North America, May 1965, Vol.49, Nr.3, New York Number

FERNSTRÖM, A.J.B.:

Acta derm-venerol. (Stockholm) 38 (1956), 394-399

FISHER, A.:

Systematic eczematous-"contact-type" dermatitis medicamentosa.
Ann. Allergy 24 (1966), 406

FLEGEL ,H.:

Testmethoden bei Arzneimittelallergien.
Arch. f. klin. u. exp. Dermat. 219 (1964), 339

FREY u. L. POLAK:

Das allergische Kontaktekzem. Immunologische Grundlagen.
Therap. Umschau, Band 27, 1970, Heft 8, 479-488

FUCHS, E.:

Die Nachweismethoden allergischer Arzneimittelreaktionen und ihre klinische Brauchbarkeit.
Sonderdr. aus Allergie und Asthma, Joh. Ambros. Barth Verl., Leipzig, Band 14, Heft 4, 1967

GEISSLER, H., M. GLOOR, Th. MÜLLER:

Untersuchungen über den Intracutantest in der allergologischen Diagnostik.
Derm. Mschr. 159 (1973), 509-513

GEISSLER, H.:

Zur Diagnostik und Behandlung von Inhalationsallergien.
Hess. Ärztebl. 11 (1963), 604-606

GEISSLER, H. u. I. PEVNY:

Allergol. Hauttests mit D-Penicillamin bei Penicillinallergikern.
Sonderdr. aus "Die Behandlung der rheum. Arthritis mit D-Penicillamin. (Der Rheum., Band 42) 1974

GORDON, V.H.:

The indirect basophil test and drug hypersensitivity.
Reprinted from Annals of Allergy, Vol.24, Apr., 1966

GRONEMEYER, W.:

Arzneimittelallergie und Serumkrankheit.
Lehrbuch der klinischen Allergie. Thieme Verlag (1967) S.411

GRONEMEYER, W. u. M. DEBELIC:

Der sog. "Reibtest", seine Anwendung und klinische Bedeutung.
Dermat. (Basel) 134 (1967), 208

HALPERN, B., N.T. KY and N. AMACHE:

Diagnosis of drug allergy in vitro with the lymphocyte transformation test.
J. Allergy 40 (1967), 168

HANSEN, K.H., WERNER:

Lehrbuch der klin. Allergie.
Thieme, 1967

HARADA, M., M. TAKEUCHI, K. KATAGIRI:

Characterization of various types of rat cutaneous anaphylaxis from their drug-susceptibilities.
Dermatologica 143 (1972), 193-201

HARTL, W., E. GENTH:

Drug fever, klinische und pathogenetische Aspekte.
Med. Welt Bd.27, Heft 17, 1976, 819-823

HAUSTEIN, U.F.:

Fixes Arzneimittelexanthem unter dem klinischen Bild eines Erythema exsudativum multiforme majus.
Allergie und Asthma 6 (1960), 91

HEINTZ, R.:

Erkrankungen durch Arzneimittel, Diagnostik, Klinik, Pathogenese, Therapie.
Thieme Verl. Stuttgart (1966)

HELLENBROICH, H. und I. LÜCKERATH:

Hautteste bei Penicillinallergie.
Hautarzt 22,1 (1971), 18-24

HOIGNÉ, R.:

Syndrome der Arzneimittelsensibilisierung.
Dtsch. med. Wschr. 86 &1961), 841

HOIGNÉ, R.:

Arzneimittelallergien.
Bern 1965

HOIGNÉ, R.:

Die Kombination von serologisch-nephelometrischer Methode und Polystyrol-Latex-Technik bei Arzneimittelallergien.
Helv. med. Acta 25 (1958), 422

HOLLAND, P. and A.M. MAUER:

Drug-induced in-vitro stimulation of peripheral lymphocytes.
Lancet I (1964), 1368

LEVINE, G. u. H. BAKER:

Drug reactions II.
Quart. Review, British J. Derm. 80 (1968), 415

LINDEMAYR, W.:

Arzneimittelexantheme.
In: Derm.-Ven., Bd.III, Gottron-Schönfeld, Thieme, Stuttgart 1959, 327-383

LÜCKERATH, I. u. G.K. STEIGLEDER:

Allergien gegen Arznein durch Hautteste.
In: Prakt. Allergiediagnostik, Werner-Ruppert. Stuttgart 1968, S.89-101

MACHER, E.:

Klinik der anaphylaktischen und allergischen Hautreaktionen.
Med. Welt 22 (1971), 943-948

MARGHESCU, S.:

Grundlagen der Immunbiologie.
Sonderdr. aus Fortschr. d.prakt. Derm. u. Venerol. 6.Bd. S.245-254 (1970)

MAUCHER, O.M. u. A. BUCK:

Nachweis spezifischer cytophiler Antikörper bei Penicillinallergikern mit einem modifizierten Rosettentest.
Arch. Derm. Forsch. 250 (1974), 109-120

MEYLER, L.:

Side effects of drugs.
4.a.5.Ed. 1963 u. 1966, Excerpta Medica Fondation Amsterdam, New York

MICHEL, H.:

Überempfindlichkeiten gegen Arzneimittel und moderne Industriestoffe aus der Sicht des klinischen Immunologen.
Sonderdr., Monatskurse f.d.ärztliche Fortbildung.
16.Jahrg. Nr.1, Jan. 1966, S.12-18

MOLDENHAUER, E., A. MATTHEUS, A. RICHTER:

Zur Frage der Beeinflussung von Testergebnissen durch Schweißabsonderung.
Z. f. Haut 41 (1962), 803

MÜLLER, Eva, H. RÖCKL:

Aussagewert von Läppchentests bei Kindern und Jugendlichen.
Der Hautarzt 26 (1975), 85-87

MÜLLER, U.:

Medikamentös-allergische Schäden des Blutes.
Schweiz. med. Wschr. 105 (1975), 1065-1072

PARKER, Ch.W.:

Drug therapy, drug allergy.
New Engl. J. Med. 292, 10 (1975), 511-514
15 (1975), 732-736
18 (1975), 957-960

PASCHOUD, J.M.:

Tests de routine, tests composés et tests spécialisés.
Dermatologica (Basel 136 (1968), 193

PASCHOUD, J.M.:

Kritische Bemerkungen zur Zusammensetzung der sogenannten Standardreihen für epikutane Testproben.
Dermatologica (Basel) 124 (1962), 196

PEVNY, I., K. HARTMANN und F. SCHRÖPL:

Ist bei nachgewiesener Penicillinallergie eine Therapie mit anderen Penicillinen vertretbar?
Dtsch. med. Wschr. 98 (1973), 1597-1600

PEVNY, I. H. RÖCKL:

Arzneimittelbedingte allergische Hautreaktionen vom kutan-vaskulären Typ.
Münch. med. Wschr. 117 (1975), Nr.1

PIRILÄ, U. u. T. WALLENIUS:

Über die ekzematöse Sensibilisierung gegen Neomycin.
Hautarzt 8 (1957), 518

RAAB, W.:

Diagnostische Möglichkeiten bei Verdacht auf Arzneimittelallergie.
Med. Kli. 69 (1974), 915-920, H.20

RAAB, W.:

Zur Wirkung von D-Penicillamin auf dermale Proteine des Menschen; Vergleich mit Acetylcystein.
Arch. Derm. Forsch. 248 (1974), 315-320

REICHENBERGER, M.:

Der Tesafilmabriß zum Nachweis einer Penicillinallergie in der Praxis.
Z. f. H. u. G. xL (1966), S.293

SALVIN, S.B., R.F. SMITH:

The specifity of allergic reactions. Delayed versus Arthus hypersensitivity.
J. exp. Med. III, 465 (1960)

SCHÖRPL, F.:

Zur Problematik der passiven Übertragung der allergischen Spätstadien vom Ekzemtyp.
Arch. klin. exp. Derm. 225 (1966), 335

SCHULZ, K.H.:

Allergische Hautreaktionen und Arzneimittelgruppen.
Arch. f. klin. u. exp. Derm. 219 (1964), 277

SCHULZ, K.H., E. SCHÖPF, O. WEX:

Allergische Berufsekzeme durch Ampicilin.
Sonderdr. aus Berufsdermat. 18 (70), 132-143

SCHULZ, K.H.:

Syndrome der Arzneimittelallergie.
Z. f. Haut u. Geschl. 47(8) (1972), 319-328

SHERMAN, W.B.:

Skin tests for drug allergy.
Clin. Pharmac. a. Therap., St.Louis, Vol.4, No.6, (1963), 701-703

SPIER, H.W. u. SIXT, J.:

Hautarzt 6 (1955), 152

STEIGLEDER, G.K.:

Erkrankungen durch Arzneimittel.
Herausgeg.v. R.Heintz, Thieme-Verl., Stuttgart (1966), S.103

STEWART, G.T. u. J.P. MC GOVERN:

Penicillin allergy, clinical and immunological aspects.
Ch. Thomas, Springfield, Ill. (1970)

STORCK, H.:

Allergische Arzneireaktionen.
Selecta 20, 17.Mai 1976, 18.

STORCK, H.:

Nebenwirkungen von Arzneimitteln und In-vivo-tests.
Schweiz.Rundschau Med. (Praxis) 65 (1976), H.15, S.433-441

SZAKALL, A.:

Arch. Derm. Syph. (Berl.) 194 (1951), 376

DE WECK:

Immunologische Mechanismen der allergischen Reaktionen auf Antibiotika; aktuelle Aspekte der Penicillin Therapie.
Münch. med. Wschr. 115 (1973), Nr.39, 1650-1656

WERNER, M., W. GRONEMEYER u. E. FUCHS:

Ergebnisse der spezifischen Desensibilisierung mit wäßrigen Allergenextrakten.
Dtsch. Med. Wschr. 16 (1970), 877-882

WERNER, M.:

Anamnestische und expositionsbezogene Angaben in der praktischen Allergie.
Sonderdr. aus Diagnostik 2 (1969), 426-429

WOLFF, J.:

Z. Mikrosk. 59 (1944), 246

Herrn Professor Dr. med. H.C. Friederich möchte ich an dieser Stelle für die Überlassung des Themas der Arbeit herzlich danken.

Ganz besonders gilt mein Dank Herrn Dr. med. H. Geißler für die wertvollen Anregungen und die stets freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Ebenso bedanke ich mich bei Frau Plag und Frau Schneider sehr herzlich.

Lebenslauf

Am 6. September 1950 wurde ich als zweites von sechs Kindern der Kaufleute Emil und Maria Hessberger, geb. Troßbach, in Gudensberg, Schwalm-Eder Kreis, geboren. Dort besuchte ich von April 1957 bis 1961 die Grundschule. Anschließend wechselte ich zum Wilhelmgymnasium in Kassel über, wo ich im Juni 1969 mein Abitur ablegte. Zwischenzeitlich verbrachte ich ein Jahr als Austauschschüler an einer High School in Amerika.

Von Juli 1969 bis Dezember 1970 absolvierte ich den achtzehnmonatigen Wehrdienst bei der Bundeswehr.

Im April 1971 begann ich das Studium der Physik und Chemie an der Philipps-Universität in Marburg. Ein Jahr später bekam ich die Zulassung zum Medizinstudium, das ich mit dem Sommersemester 1972 aufnahm.

1976 verbrachte ich eine dreimonatige Famulatur an der "Eastern Clinic, Mobai" in Sierra Leone, Westafrika.

Im Juni 1977 heiratete ich.

Nach dem zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung begann ich im Oktober das "Praktische Jahr" an der Marburger Dermatologischen Universitätsklinik, setzte es am Akademischen Lehrkrankenhaus Rotes Kreuz in Kassel mit den Fächern Chirurgie und Innere Medizin fort und beendete das Medizinstudium mit dem Dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung im Oktober 1978.

Nach der Approbation nahm ich im November 1978 meine Weiterbildung zum Arzt für Allgemeinmedizin an der Marburger Chirurgischen Universitätsklinik auf. Seit Mai 1979 bin ich an der Universitäts-Kinderklinik tätig.

Meine akademischen Lehrer in Marburg und Kassel waren die Damen und Herren Professoren und Dozenten:

Amon, Aurich, Bode, Braasch, Castenholz, Dehnicke, Dimroth, Dittrich, Drecoll, Eißner, Eschenbach, Exner, Försterling, Friederich, Fuchs, Ganz, Geißler, Gerdes, Golenhofen, Grundner, Haberich, Habermehl, Hamelmann, Hardewig, Heinecker, Hensel, Hildebrandt, Himmelmann, Höhl, Hort, Jakob, Kaffarnik, Kalbfleisch, Karlson, Kienle, Kirsch, Kleinsasser, Kuransky, Kuni, Lauer, Luck, Ludwig, Maroske, Martini, Masserat, Müller, Neurath, Nitschke, Oepen, Perst, Petry, Pfau, Pohlen, Portig, Reinen, Richter, Riecken, Rodeck, Rohen, Rupec, Schachtschabel, Schmitz-Moormann, Schneider, Siegert, Stutte, Voigt, Walcher, Wendt, Weppler, Wesemann, Willenbockel.